

2525646

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/019988 A1

(51) 国際特許分類: A61K 47/32, 9/70,  
31/405, 31/4422, 31/48, 47/06, 47/12

[JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010092

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);  
〒104-0061 東京都 中央区 銀座一丁目10番6号 銀座  
ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-249440 2002 年 8 月 28 日 (28.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町 408 Saga (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 寺原 孝明 (TER-AHARA, Takaaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 間 和之助 (AIDA, Kazunosuke) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 利光 新太 (TOSHIMITSU, Arata) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後 成人 (HIGO, Naruhito)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 貼付剤

(57) Abstract: An adhesive patch which comprises a substrate and disposed on the substrate a pressure-sensitive adhesive layer comprising a drug and a pressure-sensitive adhesive base, wherein the pressure-sensitive adhesive base comprises a styrene/isoprene/styrene block copolymer, a 2-ethylhexyl acrylate/vinyl acetate copolymer, and a basic-nitrogen-containing polymer which contains basic nitrogen and is nontacky at ordinary temperature.

(57) 要約: 支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、粘着基剤が、ステレン-イソプレン-ステレンブロック共重合体と、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有する貼付剤。

WO 2004/019988 A1

## 明細書

### 貼付剤

### 技術分野

本発明は貼付剤に関するものである。

### 背景技術

従来、薬物の投与方法として錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用する経口投与方法が知られているが、近年、貼付剤を用いて薬物を経皮投与方法が検討されている。貼付剤を用いる方法は、経口投与方法による問題点を解消でき、また、投与回数の低減、コンプライアンスの向上、投与及びその中止の容易さ等の利点を有する。そのため、特に患者が老人や小児である場合の有用な薬物投与方法として期待されている。

ところで、正常皮膚の角質層は異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有している。このバリアー機能により、従来の貼付剤を用いた場合には配合された薬剤成分が十分に経皮吸収されないことが多い。また、角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物の皮膚透過性は著しく低くなる。

そこで、経皮投与方法における薬物の経皮吸収性を高めるべく、貼付剤に用いる粘着剤の組成等についての検討が進められている。その一環として、アクリル系高分子やゴム系高分子等の高分子材料を粘着基剤に用いた貼付剤が提案されている（特開平4-266821号公報、特開平9-301854号公報等）。

### 発明の開示

しかしながら、上記従来の貼付剤を用いた場合であっても、薬物の皮膚透過性は不十分となりやすい。また、これら従来の貼付剤において、薬物の経皮吸収性を高めると、粘着剤層の凝集性、粘着性等の製剤物性が損なわれるなど、貼付剤として要求される全ての特性を満たすことは非常に困難である。

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、薬物の皮膚吸収性と製剤物性との双方を高水準で達成可能な貼付剤を提供することを目的

とする。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、従来の貼付剤に用いられている高分子材料のうちアクリル系高分子の多くは架橋するための反応点としてその分子中にカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）や水酸基（ $-\text{OH}$ ）を有するものであり、このようなアクリル系高分子を用いて薬物の皮膚透過性と製剤物性とを両立することは非常に困難であることを見出した。そして、かかる知見に基づいてさらに研究した結果、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体、並びに塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子の 3 成分を含有する粘着基剤を用いて貼付剤の粘着剤層を形成することによって上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、粘着基剤が、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有するものである。

本発明によれば、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子（以下、場合により単に「塩基性窒素含有高分子」という）とを含有する粘着基剤を粘着剤層に配合することで、粘着剤層における薬物の溶解性が十分に高められるので、製剤化を容易に且つ確実に行うことができる。また、薬物を結晶化させることなく過飽和状態まで粘着剤層に含有させることができるため、薬物の皮膚透過性を十分に高めることができる。

さらに、本発明の貼付剤により奏される上述の効果は、難水溶性の薬物を用いる場合に一層顕著となる。すなわち、従来の貼付剤においては、難水溶性の薬物を用いると、粘着剤層に含まれる薬物が結晶化して析出し、皮膚透過性の低下や

皮膚に対する粘着性の低下が起こりやすかった。これに対して、本発明の貼付剤においては、難水溶性の薬物を用いる場合であっても、当該薬物の粘着剤層に対する溶解性が十分に高水準に維持されるため、当該薬物の結晶が析出する現象を防止し、皮膚透過性と製剤物性との双方を高水準で達成することができる。その結果、薬物の経皮吸収性が高く、長期保存が可能であり、長期間持続的に薬理効果が発揮される貼付剤が実現される。

なお、本発明でいう「常温で粘着性を有さない」とは、高分子をフィルム状に成形し、そのフィルムを用いてタック試験（球転法、J I S Z 0 2 3 7）を行ったときに、いずれのボールもフィルム上で止まらないことを意味する。

本発明においては、塩基性窒素含有高分子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

また、本発明の貼付剤は、薬物の水に対する溶解度が1%以下である場合に好適である。従来の貼付剤においてこのような難水溶性の薬物を用いた場合には、薬物の皮膚透過性や皮膚に対する粘着性が不十分となる。これに対して本発明の貼付剤では、水に対する溶解度が1%以下の薬物を用いた場合であっても十分に高い皮膚透過性を得ることができ、さらには皮膚に対する粘着性を高水準に維持することができる。

また、本発明の貼付剤においては、薬物がペルゴリド、メシル酸ペルゴリド、ニフェジピン、ニトレンジピン及びインドメタシンから選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層が有機酸類をさらに含有することが好ましい。

また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層が脂環族飽和炭化水素系粘着付与剤をさらに含有することが好ましい。

## 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、粘着基剤が下記高分子（A）～（C）：

（A）スチレン－イソブレン－スチレンブロック共重合体

（B）アクリル酸 2－エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体

（C）塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子を含有するものである。

本発明の貼付剤に用いられる支持体としては、粘着剤層を支持し得るものであれば特に制限されず、伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。なかでも、水蒸気透過性を有する織布、不織布、編布から選ばれるものが好ましい。水蒸気透過性を有する支持体を用いると、貼付時に患部と貼付剤との間に貯留した汗を効果的に発散させることができ、汗によるムレや皮膚刺激を防止することができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、ナイロン、アクリル、綿、レーヨン、アセテート等の合成又は天然繊維、あるいはこれらの繊維を複合して織布、不織布、編布としたもの、さらにはこれらと水蒸気透過性を有するフィルムとの複合素材等が挙げられる。これらの中でも、安全性、汎用性及び伸縮性の点から、ポリエステル製編布を用いることが好ましい。

また、本発明にかかる支持体の厚みは特に制限されないが、厚みが 5～1000  $\mu\text{m}$  の範囲内であることが好ましい。支持体の厚みが前記下限値未満であると貼付する際の作業容易性が低下する傾向にあり、他方、支持体の厚みが前記上限値を超えると貼付剤の製造工程において支持体又は貼付剤の切断が困難となるなど製造容易性が低下する傾向にある。

本発明の貼付剤においては、上記の支持体上に、薬物及び粘着基剤を含有する

粘着剤層が配置される。ここで、粘着基剤は、前述の通り高分子（A）～（C）を含有するものである。

（A）スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体は、スチレン及びイソプレンのブロック共重合体であって両端部にポリスチレンを有するものである。

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の粘度平均分子量は、30,000～2,500,000であることが好ましく、100,000～1,700,000であることがより好ましい。スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の粘度平均分子量が前記下限値未満であると製剤物性（特に凝集性）が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層の他の成分との溶解性が低下して貼付剤の製造が困難となる傾向にある。

このようなスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1101、TR-1107又はカリフレックスTR-1111（商品名、シェル化学（株）製）、JSR5000又はJSR5002（商品名、日本合成ゴム（株）製）、クインタック3530、3421又は3570C（商品名、日本ゼオン（株）製）、クレイトンD-KX401CS又はD-1107CU（商品名、シェル化学（株）製）、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株）製）等が挙げられる。これらは1種を単独で又は2種以上を組合せて使用することができる。

粘着基剤におけるスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の含有量は、粘着基剤全量を基準として、1～50重量%であることが好ましく、5～25重量%であることがより好ましい。スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付剤の粘着力が低下する傾向にある。

（B）アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体は、アクリル酸2-エチルヘキシルと酢酸ビニルとを共重合して得られるアクリル系高分子であり、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないものである。

なお、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の製造工程において、原料モノマー中にカルボキシル基や水酸基を有するモノマーが不純物として微量存在したり、重合の際に熱劣化などの副反応が起こると、得られるアクリル系高分子中に不純物に由来するカルボキシル基や水酸基が導入される場合がある。本発明では、本発明の貼付剤が有する十分に高い薬物の皮膚透過性と十分に高い製剤物性とを損なわない限りにおいて、不純物の混入や熱劣化等の副反応に由来するカルボキシル基や水酸基が含まれていてもよいが、カルボキシル基や水酸基ができるだけ低減されたアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体を用いることが好ましい。

アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の粘度平均分子量は、200,000～1,000,000であることが好ましい。アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の粘度平均分子量が前記下限値未満であると製剤物性（特に凝集性）が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層に含まれる他の成分との相溶性が低下する傾向にある。

粘着基剤におけるアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として、1～30重量%であることが好ましく、5～15重量%であることがより好ましい。アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層の凝集力が不十分となる傾向にある。

また、粘着基剤における（A）スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体の含有量と（B）アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量との重量比は、1：9～9：1が好ましく、1：1～9：1がより好ましい。高分子（A）、（B）の含有量の重量比が前記範囲内であると、特にペルゴリドやニフェジピン等の難水溶性の薬物を粘着剤層に含有させた場合に、当該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高水準の製剤物性が達成可能となる。さ

らには、両者の含有量の重量比を前記範囲内とすることで、粘着剤層に適度な粘着力が付与され、貼付性、皮膚刺激性が改善される。

またさらに、粘着剤層における（Ａ）スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体の含有量と（Ｂ）アクリル酸２－エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量との合計は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として、１０～５０重量％が好ましく、１０～３０重量％がより好ましい。高分子（Ａ）、（Ｂ）の含有量の合計が前記範囲内であると、特にペルゴリドやニフェジピン等の難水溶性の薬物を粘着剤層に含有させた場合に、当該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高水準の製剤物性が達成可能となる。さらには、両者の含有量の重量比を前記範囲内とすることで、粘着剤層に適度な粘着力が付与され、貼付性、皮膚刺激性が改善される。

（Ｃ）塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子としては、アミノ基、アミド基、イミノ基、イミド基等の官能基を有する高分子を用いることができる。塩基性窒素含有高分子がアミノ基を有する場合、当該アミノ基は１級、２級、３級のいずれであってもよい。また、アミノ基が２級又は３級である場合、置換アルキル基は鎖状であっても環を形成していてもよい。

このような塩基性窒素含有高分子としては、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチル、（メタ）アクリル酸ジエチルアミノエチル等の（メタ）アクリル酸ジアルキルアミノアルキルやビニルピロリドン等の重合性アミンの単独重合体又はこれら２種以上の共重合体、上記重合性アミンの１種又は２種以上と他の重合可能な単量体との共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のポリビニルジアルキルアミノアセテート等が挙げられる。

重合性アミンと重合可能な単量体としては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸２－エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、



メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられる。

上述の塩基性窒素含有高分子の中でも、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも1種を用いると、薬物の皮膚透過性と製剤物性とをより高水準で両立できるので好ましい。メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体としてはオイドラギットE（商品名、レーム社製）等、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートとしてはAEA（商品名、三共（株）社製）等の市販品を用いることができる。

塩基性窒素含有高分子の粘度平均分子量は、100,000～5,000,000であることが好ましく、1,000,000～3,000,000であることがより好ましい。塩基性窒素含有高分子の粘度平均分子量が前記下限値未満であると製剤物性（特に凝集性）が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層に含まれる他の成分との相溶性が低下する傾向にある。

粘着基剤における塩基性窒素含有高分子の含有量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として、1～30重量%であることが好ましく、5～20重量%であることがより好ましい。塩基性窒素含有高分子の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を越えると粘着剤層の粘着性が低下する傾向にある。

なお、本発明では、薬物の皮膚透過性及び製剤物性を損なわない限り、粘着剤層においてエチレン酢酸ビニル共重合体（EVA、酢酸ビニルの含有量：5～60重量%）等のゴム系高分子をさらに含有してもよい。かかるゴム系高分子の含有量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として、0.05～1重量%が好

ましい。

また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層に薬物が配合される。ここで、本発明において用いられる薬物としては特に制限されないが、具体的には、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン、フェノバルビタール、アモバルビタール等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール、アセトアミノフェン、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、アスピリン、アルクロフェナク、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ペンタゾシン、インドメタシン、サリチル酸グリコール、アミノピリン、ロキソプロフェン等）、ステロイド系抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸イミبران、ジアゼパム、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸フルオキセチン、アルプラゾラム、ハロペリドール、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、アモクサピン、マプロチリン、ミアンセリン、セチブチリン、トラザドン、ロヘプラミン、ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラフェキシン、塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、ジアゼパム、メプロバメート、エチゾラム等）、ホルモン剤（エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、酢酸ノルエチステロン、酢酸メテロノン、テストステロン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロピトカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン、塩酸タムスロシン、塩酸プロピペリン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エベリゾン、メシル酸プリジノール、塩酸スキサメトニウム、等）、生殖器官用剤（塩酸リトドリン、酒石酸メルアドリン）、抗てんかん剤（バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、カルバマゼピン等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等）、抗パーキンソン病剤（メシル酸ペルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、塩

酸ロビニロール、塩酸タリペキソール、カベルゴリン、ドロキシドパ、ピペリデン、塩酸セレギリン等)、利尿剤(ヒドロフルメチアジド、フロセミド等)、呼吸促進剤(塩酸ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等)、抗片頭痛剤(メシル酸ジヒドロエルゴタミン、スマトリプタン、酒石酸エルゴタミン、塩酸フルナリジン、塩酸サイプロヘプタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェニルピラリン、プロメタジン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、硫酸サルブタモール、塩酸クレンブテロール、臭化水素酸フェノテロール、硫酸テルブタリン、硫酸イソブレナリン、フマル酸ホルモテロール等)、強心剤(塩酸イソブレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニコランジル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、禁煙補助薬(ニコチン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、マレイン酸エナラプリル、塩酸デモカプリル、アラセプリル、塩酸イミダプリル、シラザプリル、リシノプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸アロチノロール、塩酸セリプロロール、カルベジロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベバントロール、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、塩酸クロニジン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシチレン、ナドロール、ジソピラミド等)、抗悪性潰瘍剤(シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、塩酸プロカルバジン、ラニムスチン、塩酸イリノテカン、フルリジン等)、高脂血症剤(プラバスタチン、シンバスタチン、ベザフィブレート、プロブコール等)、血糖降下剤(グリベンクラミド、クロルプロバミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム、

グリブゾール、塩酸ブホルミン)、消化性潰瘍治療剤(プログルミド、塩酸セトラキサート、スピゾフロ、シメチジン、臭化グリコピロニウム)、利胆剤(ウルソデスオキシコール酸、オサルミド等)、消化管運動改善剤(ドンペリドン、シサプリド等)、肝臓疾患用剤(チオプロニン等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、抗ウイルス剤(アシクロビル等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、抗生剤(セファロリジン、セフジニル、セフボドキシムプロキシセチル、セファクロル、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、メチルエリスロマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン、テトラサイクリン、ベンジルペニシリンカリウム、プロピシリンカリウム、クロキサシンナトリウム、アンピシリンナトリウム、塩酸バカンピシリン、カルベニシリンナトリウム、クロラムフェニコール、等)、習慣性中毒用剤(シアナミド等)、食欲抑制剤(マジンドール等)、化学療法剤(イソニアシド、エチオナミド、ピラジナミド等)、血液凝固促進剤(塩酸チクロピジン、ワルファリンカリウム)、抗アルツハイマー剤(フィゾスチグミン、塩酸ドネベジル、タクリン、アレコリン、キサノメリン等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤(塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸アザセトロン等)、痛風治療剤(コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等)、麻薬系の鎮痛剤(クエン酸フェンタニル、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸ベチジン等)等、又はこれらの薬学的に許容される無機塩若しくは有機塩が挙げられる。

本発明の貼付剤は、上記薬物の中でも、メシル酸ベルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、インドメタシン、ニフェジピン、ニトレンジピン、カベルゴリン等のように、水に対する溶解度が1%以下の薬物(以下、「難水溶性の薬物」という)を用いる場合に薬剤の皮膚透過性と製剤物性とを高水準で達成できる点で非常に有用である。特に、薬物がベルゴリド、メシル酸ベルゴリド、ニフェジピンニトレンジピン及びインドメタシンから選ばれる少なくとも1種を用いる場合に、従

来の貼付剤では達成が困難であった上記効果の高水準での両立が可能となる。

本発明にかかる薬物の配合量はその種類等によって適宜選択されるものであるが、粘着剤層に含有される化合物全量を基準として0.1～50重量%であることが好ましい。薬物の配合量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にある。他方、当該配合量が前記上限値を超えると、薬物が粘着剤層に溶解しきれずに結晶化して析出する可能性があり、物性が低下する傾向にある。

また、本発明にかかる粘着剤層は、上記の粘着基剤及び薬物に加えて、有機酸類を更に含有することが好ましい。かかる有機酸類としては、脂肪族（モノ、ジ又はトリ）カルボン酸（酢酸、プロピオン酸、クエン酸（無水クエン酸を含む）、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ビルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸、コール酸誘導体（デヒドロコール酸等）、又はこれらの塩（例えばナトリウム塩等のアルカリ金属塩）等が挙げられる。これらの有機酸類の中でも、カルボン酸類及びこれらの塩が好ましく、酢酸、酢酸ナトリウム及びクエン酸が特に好ましい。これらの有機酸類は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

本発明にかかる粘着剤層において、有機酸類の含有量は特に制限されないが、粘着剤層中に含まれる化合物全量を基準として0.01～20重量%であることが好ましく、0.1～15重量%であることがより好ましく、0.1～10重量%であることが更に好ましい。有機酸の含有量が前記下限値未満であると、有機酸による薬物の皮膚透過性向上効果が不十分となり、他方、前記上限値を超えると皮膚刺激性が増加する傾向にある。

本発明の貼付剤の粘着剤層は、上記の粘着基剤、薬物及び必要に応じて配合さ

れる有機酸類に加えて、吸収促進剤をさらに含有してもよい。本発明にかかる吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物を用いることができ、具体的には、炭素数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、又はエーテル類、芳香族有機酸、芳香族アルコール、芳香族有機酸エステル又はエーテル等が挙げられる。これらの化合物は飽和、不飽和のいずれであってもよく、また、直鎖状、分枝状、環状のいずれでもよい。さらに、本発明においては、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン (Azone)、エイゾン (Azone) 誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類 (Span系)、ポリソルベート系化合物 (Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系化合物 (HCO系)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等を吸収促進剤として用いることができる。これらの吸収促進剤の中でも、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、グラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレ

ングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンがより好ましい。これらの吸収促進剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

本発明にかかる吸収促進剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0.01~20重量%であることが好ましく、0.05~10重量%であることがより好ましく、0.1~5重量%であることが更に好ましい。吸収促進剤の配合量が前記下限値未満であると、吸収促進剤の配合による薬剤の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると、浮腫等の皮膚への刺激性が増加する傾向にある。

また、本発明にかかる粘着剤層は可塑剤を更に含有してもよい。本発明において用いられる可塑剤としては、具体的には、石油系オイル（パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、液状ゴム（ポリブテン、液状イソプレンゴム）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル等）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。これらの可塑剤の中でも、流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルが特に好ましい。これらの可塑剤は、1種を単独で用いてもよ

く、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

本発明にかかる可塑剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として5～70重量%であることが好ましく、10～60重量%であることがより好ましく、10～50重量%であることが更に好ましい。可塑剤の配合量が前記下限値未満であると、可塑剤の配合による貼付剤の凝集力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると薬剤の皮膚透過性が不十分となる傾向にある。

本発明において用いられる粘着付与剤としては、具体的には、ロジン誘導体（ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP100（荒川化学工業社製）等）、脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンB-170（日本ゼオン社製）等）、テルペン樹脂（クリアロンP-125（ヤスハラケミカル社製）等）、マレイン酸レジン等が挙げられる。これらの中でも、水添ロジンのグリセリンエステル、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましく、脂環族飽和炭化水素樹脂が特に好ましい。

本発明にかかる粘着付与剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として5～70重量%であることが好ましく、5～60重量%であることがより好ましく、10～50重量%であることが更に好ましい。粘着付与剤の配合量が前記下限値未満であると、粘着付与剤の配合による貼付剤の粘着力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付剤を剥離する際の皮膚刺激性が増加する傾向にある。

また、粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂を用いる場合、高分子（A）～（C）の含有量の合計と粘着付与剤の含有量との重量比が1：3～3：1であることが好ましい。高分子（A）～（C）及び粘着付与剤の各含有量が上記の条件を満たすと、薬物の皮膚透過性と製剤物性の双方がより高められ、さらには粘着力がより高められて貼付性、皮膚刺激性が一層改善された貼付剤が得られる。



更に、本発明においては、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、紫外線吸収剤等を粘着剤層に配合することができる。本発明にかかる抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソールが好ましく；

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタンが好ましく；

紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体が好ましい。

上記の抗酸化剤、充填剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、抗酸化剤、充填剤及び紫外線吸収剤の合計量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0～10重量%であることが好ましく、0～5重量%であることがより好ましく、0～2重量%であることが更に好ましい。

上記したような組成を有する粘着剤層を支持体上に配置する方法は特に制限されないが、例えば、粘着基剤及び薬物、並びに必要に応じて添加される上記他の成分の混合物を熱融解させ、支持体に塗工することによって、本発明の貼付剤を得ることができる。また、本発明の貼付剤が粘着剤層上に離型紙を更に備える場合には、熱融解させた上記混合物を離型紙に塗工した後、塗工面上に支持体を張り合わせたり、熱融解させた上記混合物を支持体に塗工した後、塗工面上に剥離紙を張り合わせることによって、本発明の貼付剤を得ることができる。更には、上記混合物を熱融解させる代わりに、上記混合物をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させた塗工液を用いることによって、本発明の貼付剤を得ることができる。

ここで、本発明の貼付剤は、1層の粘着剤層を備えるものであってもよく、ま

た、薬物の皮膚透過性を損なわない限りにおいて2層以上の粘着剤層を備えるものであってもよい。

また、本発明にかかる粘着剤層の膜厚は特に制限されないが、20～200  $\mu$ mであることが好ましい。粘着剤層の膜厚が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付後に粘着剤が皮膚に付着したまま残存してしまう現象（粘着剤残り）が起こりやすくなる傾向にある。

さらに、本発明の貼付剤が離型紙を備える場合、かかる離型紙としては、具体的には、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が挙げられる。これらの剥離紙においては、粘着剤層と接触する側の面にシリコーン処理を施すと、貼付剤から離型紙を剥離する際の作業容易性が高められるので好ましい。

以下、実施例及び比較例に基づき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

#### 〔実施例1〕

メシル酸ベルゴリド、酢酸ナトリウム、及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（高分子（A））、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体（高分子（B））、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（オイドラギットE、高分子（C））、脂環族飽和炭化水素樹脂及びトルエンからなる混合液に加えて粘着剤層用塗工液を調製した。得られた塗工液中の各成分の含有量（トルエンを除く化合物全量を基準とした値）、高分子（A）、（B）の含有量の合計、高分子（A）の含有量と高分子（C）の含有量との重量比を表1に示す。

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗布し、溶

剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜した。さらに、支持体としてのポリエステル製編布を粘着剤層に張り合わせて目的の貼付剤を得た。

[実施例 2～3、比較例 1～10]

実施例 2～3 及び比較例 1～10 においては、それぞれ粘着剤層用塗工液の組成を表 1、2 に示す通りとしたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を作製した。

なお、比較例 5～10 においては、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の代わりに、カルボキシル基を有するアクリル系高分子 (DURO-TAK 87-2287) 又は水酸基を有するアクリル系高分子 (DURO-TAK 87-2852) を用いた (以下、これらのアクリル系高分子を高分子 (D) という)。表 2 中には、高分子 (A)、(D) の合計、並びに (A) と (D) との重量比を示した。

(皮膚透過性試験)

実施例 1～3 及び比較例 1～10 で得られた各貼付剤を用いて以下の試験を行った。

まず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター側層として、37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に、皮膚の角質層側に貼付剤 (製剤適用面積 5 cm<sup>2</sup>) を貼付し、レセプター層として生理食塩水を用いて 5 ml/hr で 2 時間毎に 24 時間までレセプター溶液をサンプリングし、その流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から 1 時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態における皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度を求めた。試験開始から 24 時間までの間に得られた薬物透過速度の最大値 (最大皮膚透過速度) を表 1、2 に示す。

(製剤物性試験)

実施例 1～3 及び比較例 1～10 の各貼付剤について、粘着剤層の粘着性、凝

集性及び安定性を評価した。粘着性の評価試験はプローブタックテスター及びピール試験機により行った。また、凝集性の評価試験はクリープ測定機により行った。また、安定性は、40℃で6ヶ月間保存した貼付剤について上述の粘着性評価試験を行うことで評価した。これらの製剤物性の評価は、以下の基準：

A：非常によい

B：よい

C：悪い

に基づいて行った。得られた結果を表1、2に示す。

表 1

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
組成 [重量%]	(A) スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	12.87	10.01	7.15	14.3	21.5	16.7	7.2
	(B) アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体	1.43	4.29	7.15	-	2.4	7.2	16.7
	(C) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体	9.6	9.6	9.6	9.6	-	-	-
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	酢酸ナトリウム	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	酢酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	マル酸ペルゴリト*	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	(A),(B)の合計[重量%]	14.3	14.3	14.3	14.3	23.9	23.9	23.9
	(A)と(B)との重量比	9:1	7:3	5:5	10:0	9:1	7:3	3:7
最大皮膚透過速度[ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ]		19.6	17.0	14.8	14.0	8.6	7.0	3.6
製剤物性	粘着性	B	A	A	C	B	A	B
	凝集性	A	A	A	C	B	A	C
	安定性	A	A	A	-	A	A	-

表 2

		比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10
組成 [重量 %]	(A) スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	12.9	10.0	7.15	12.9	10.0	7.15
	(B) アクリル酸-2-エチルヘキシル ・酢酸ビニル共重合体	-	-	-	-	-	-
	(C) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル ・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル 共重合体	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6
	(D) DURE-TAK87-2287	-	-	-	1.4	4.3	7.15
	DURE-TAK87-2852	1.4	4.3	7.15	-	-	-
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	酢酸トリウム	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	酢酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	メタクリル酸ヘンダリト	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
(A),(D)の合計[重量%]		14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3
(A)と(D)との重量比		9:1	7:3	5:5	9:1	7:3	5:5
最大皮膚透過速度[ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ]		7.0	4.4	3.0	8.6	6.8	5.0
製剤物性	粘着性	B	C	C	B	C	C
	凝集性	C	C	C	C	C	C
	安定性	-	-	-	-	-	-

## 〔実施例 4、比較例 11～13〕

実施例 4 及び比較例 11～13 においては、それぞれ薬物としてメシル酸ペルゴリドを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表 3 に示す通りとしたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を作製した。

次に、得られた各貼付剤について、実施例 1 と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表 3 に示す。

## 〔実施例 5、比較例 14～16〕

実施例 5 及び比較例 14～16 においては、それぞれ薬物としてニフェジピンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表 3 に示す通りとしたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を作製した。

次に、得られた各貼付剤について、実施例 1 と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表 3 に示す。

表 3

		実施例 4	比較例 11	比較例 12	比較例 13	実施例 5	比較例 14	比較例 15	比較例 16
組成 [重量 %]	(A) スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	15.0	20.0	22.5	-	15.0	20.0	22.5	-
	(B) アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体	15.0	20.0	-	22.5	15.0	20.0	-	22.5
	(C) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体	10.0	-	17.5	17.5	10.0	-	17.5	17.5
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	マル酸ペルゴリト*	5	5	5	5	-	-	-	-
	ニフェジピン	-	-	-	-	5	5	5	5
(A),(B)の合計[重量%]		30.0	40.0	22.5	22.5	30.0	40.0	22.5	22.5
(A)と(B)との重量比		5:5	5:5	10:0	0:10	5:5	5:5	10:0	0:10
最大皮膚透過速度 [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ]		1.5	0.3	0.7	0.5	3.2	0.2	0.8	0.3
製剤物性	粘着性	A	B	C	C	A	B	C	C
	凝集性	A	B	C	C	A	B	C	C
	安定性	A	-	-	-	A	-	-	-



## [実施例 6、比較例 17～19]

実施例 6 及び比較例 17～19 においては、それぞれ薬物としてニトレンジピンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表 4 に示す通りとしたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を作製した。

次に、得られた各貼付剤について、実施例 1 と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表 4 に示す。

## [実施例 7、比較例 20～22]

実施例 7 及び比較例 20～22 においては、それぞれ薬物としてインドメタシンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表 3 に示す通りとしたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を作製した。

次に、得られた各貼付剤について、実施例 1 と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表 4 に示す。

表 4

		実施例 6	比較例 17	比較例 18	比較例 19	実施例 7	比較例 20	比較例 21	比較例 22
組成 [重量%]	(A) スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	15.0	20.0	22.5	-	15.0	20.0	22.5	-
	(B) アクリル酸-2-エチルヘキシル ・酢酸ビニル共重合体	15.0	20.0	-	22.5	15.0	20.0	-	22.5
	(C) メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル ・メタアクリル酸ジメチルアミエチル 共重合体	10.0	-	17.5	17.5	10.0	-	17.5	17.5
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	ニトリジペン インドメタジ	5 -	5 -	5 -	5 -	- 5	- 5	- 5	- 5
(A),(B)の合計[重量%]		30.0	40.0	22.5	22.5	30.0	40.0	22.5	22.5
(A)と(B)との重量比		5:5	5:5	10:0	0:10	5:5	5:5	10:0	0:10
最大皮膚透過速度[ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ]		1.3	0.1	0.1	0.1	5.8	1.0	1.2	0.9
製剤物性	粘着性	A	B	C	C	A	B	C	C
	凝集性	A	B	C	C	A	B	C	C
	安定性	A	-	-	-	A	-	-	-

### 産業上の利用可能性

以上説明した通り、本発明の貼付剤によれば、薬物の皮膚吸収性と製剤物性との双方を高水準で達成することが可能となる。従って、本発明の貼付剤は、薬物を経皮投与する際に非常に有用である。

## 請求の範囲

1. 支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、

前記粘着基剤が、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体と、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有する貼付剤。

2. 前記塩基性窒素含有高分子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1 に記載の貼付剤。

3. 前記薬物の水に対する溶解度が 1 % 以下である、請求項 1 又は 2 に記載の貼付剤。

4. 前記薬物がペルゴリド、メシル酸ペルゴリド、ニフェジピン、ニトレンジピン及びインドメタシンから選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1～3 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

5. 前記粘着剤層が有機酸類をさらに含有する、請求項 1～4 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

6. 前記粘着剤層が脂環族飽和炭化水素系粘着付与剤をさらに含有する、請求項 1～5 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10092

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/32, 9/70, 31/405, 31/4422, 31/48, 47/06, 47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/32, 9/70, 31/405, 31/4422, 31/48, 47/06, 47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1992-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-315957 A (Hisamitsu Pharm. Co., Inc.), 09 December, 1997 (09.12.97), Par. Nos. [0006], [0009] to [0011], [0014]; examples 1, 6 (Family: none)	1-6
Y	EP 993829 A1 (Hisamitsu Pharm. Co., Inc.), 19 April, 2000 (19.04.00), Examples & JP 10-167956 A	1-6
Y	WO 96/40139 A1 (ALZA CORP.), 19 December, 1996 (19.12.96), Claims & EP 831827 A1 & JP 11-507361 A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 September, 2003 (26.09.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## International application No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10092

## With Respect to Scope of Claim 1 for Search

The term "a basic-nitrogen-containing polymer which contains basic nitrogen and is nontacky at ordinary temperature" used in claim 1 is unclear as to what polymer is specifically included besides the acrylic polymers shown in the description as examples, such as methyl methacrylate/butyl methacrylate/dimethylaminoethyl methacrylate copolymers, and as to what polymer is not included, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the invention unclear.

Consequently, claim 1 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the polymers specified in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/32, 9/70, 31/405, 31/4422, 31/48, 47/06, 47/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/32, 9/70, 31/405, 31/4422, 31/48, 47/06, 47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-315957 A (久光製薬株式会社) 1997. 12. 09, [0006], [0009]-[0011], [0014], 実施例 1, 6 (ファミリーなし)	1-6
Y	EP 993829 A1 (Hisamitsu Pharm. Co., Inc.) 2000. 04. 19, Examples, & JP 10-167956 A	1-6
Y	WO 96/40139 A1 (ALZA CORPORATION) 1996. 12. 19, Claims & EP 831827 A1 & JP 11-507361 A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 09. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-515424 A (シュバルツ ファルマ アクチェンゲゼルシャフト), 2002.05.28, [特許請求の範囲] & WO 99/59558 A1	1-6
Y	WO 02/38139 A1 (久光製薬株式会社) 2002.05.16, 実施例, 請求の範囲, 第3頁第5-11行 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 4-368323 A (積水化学工業株式会社) 1992.12.21, [0021], [0027], [0041] (ファミリーなし)	1-6

請求の範囲1の調査範囲について

請求の範囲1に記載された「塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子」なる文言は、明細書の記載を検討しても、明細書に具体例として記載されたメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体等のアクリル系の高分子以外に、具体的にいかなる高分子を包含し、また、包含しないか明確であるとはいえないから、本願発明の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲1及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された高分子に基づいて先行技術文献調査を行った。